

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-89-97



Вторичный гемофагоцитарный синдром как осложнение висцерального лейшманиоза: клиническое наблюдение

В.Г. Потапенко¹, М.М. Антонов², Н.В. Виноградова², Е.В. Догужиева², В.Е. Карев³, Е.С. Карамурзин⁴, Г.В. Каченя², А.В. Климович¹, С.С. Козлов⁵, Ю.А. Криволапов⁴, С.В. Лапин⁶, М.Ю. Первакова⁶, Н.А. Потихонова⁷, И.П. Федуняк^{2,4}, Н.В. Медведева¹

¹СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница №31»; Россия, 197110 Санкт-Петербург, пр-кт Динамо, 3;

²СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина»; Россия, 191167 Санкт-Петербург, ул. Миргородская, 3;

³ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9;

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁵ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

⁶ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

⁷ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 191024 Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16

Контакты: Всеволод Геннадьевич Потапенко potapenko.vsevolod@mail.ru

Вторичный гемофагоцитарный синдром (ВГФС) – реакция гипервоспаления, которая сопровождается лихорадкой, цитопенией, полиорганной недостаточностью. К возможным причинам ВГФС относится лейшманиоз.

Представлено клиническое наблюдение пациентки 30 лет с висцеральным лейшманиозом. Через 1,5 мес после возвращения из Испании у пациентки появилась гектическая ежедневная лихорадка до 40 °С. При обследовании выявлены панцитопения, цитолитический синдром, гиперферритинемия и гипертриглицеридемия, иммуноглобулины класса G к капсидным антигенам вируса Эпштейна–Барр, увеличение размеров печени и селезенки. На основании критериев HLH-2004 и H-Scogе диагностирован ВГФС, предположительно ассоциированный с вирусом Эпштейна–Барр. Начато иммуносупрессивное лечение дексаметазоном, циклоспорином А и этопозидом на основе программы HLH-2004. Достигнуты апирексия, уменьшение спленомегалии и разрешение цитолиза. Через 20 дней после начала химиотерапии возобновилась лихорадка и повторно отмечено увеличение селезенки. Выполнена диагностическая спленэктомия. При морфологическом анализе биоптата удаленной селезенки выявлены лейшмани. После терапии амфотерицином В наступило выздоровление.

Сложности лабораторной диагностики, нетипичный возраст больной стали основными причинами длительного диагностического поиска висцерального лейшманиоза. Цитостатическая иммуносупрессивная терапия позволила временно купировать проявления ВГФС.

Ключевые слова: гемофагоцитарный синдром, лейшманиоз, ферритин, этопозид

Для цитирования: Потапенко В.Г., Антонов М.М., Виноградова Н.В. и др. Вторичный гемофагоцитарный синдром как осложнение висцерального лейшманиоза: клиническое наблюдение. Онкогематология 2022;17(3):89–97. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-89-97

Hemophagocytic syndrome associated with leishmaniasis: case report

V.G. Potapenko¹, M.M. Antonov², N.V. Vinogradova², E.V. Doguzhieva², V.E. Karev³, E.S. Karamurzin⁴, G.V. Kachenya², A.V. Klimovich¹, S.S. Kozlov⁵, Yu.A. Krivolapov⁴, S.V. Lapin⁶, M.Yu. Pervakova⁶, N.A. Potikhonova⁷, I.P. Fedunyak^{2,4}, N.V. Medvedeva¹

¹City Clinical Hospital No. 31; 3 Prospekt Dinamo, Saint-Petersburg 197110, Russia;

²S.P. Botkin Clinical Hospital of Infectious Diseases; 3 Mirgorodskaya St., Saint-Petersburg 191167, Russia;

³Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, Federal Medical and Biological Agency; 9 Professora Popova St., Saint-Petersburg 197022, Russia;

⁴I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg 191015, Russia;

⁵S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint-Petersburg 194044, Russia;

⁶I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint-Petersburg 197022, Russia;

⁷Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency; 16 2nd Sovetskaya St., Saint-Petersburg 191024, Russia

Contacts: Vsevolod Gennadievich Potapenko potapenko.vsevolod@mail.ru

Secondary hemophagocytic syndrome (sHLH) is a hyperinflammatory reaction which manifests with fever, cytopenia and organ damage. Possible causes of sHLH include leishmaniasis.

The article describes a clinical case of sHLH in patient with visceral leishmaniasis. A female 30 years old developed hectic daily fever up to 40 °C, pancytopenia, cytolytic syndrome, hyperferritin- and hypertriglyceridemia, immunoglobulin G to capsid antigens of the Epstein–Barr virus, enlarged liver and spleen a one and a half month after returning from Spain. Based on the HLH-2004 and H-Score criteria, a sHLH was diagnosed, presumably associated with the Epstein–Barr virus. Immunosuppressive treatment with dexamethasone, cyclosporin-A and etoposide was started under the HLH-2004 program. Apyrexia, reduction of splenomegaly and resolution of cytotoxicity were achieved. The fever resumed 20 days after the start of chemotherapy, the spleen enlarged again, and therefore a diagnostic splenectomy was performed. Morphological analysis of the removed spleen revealed leishmania. After amphotericin-B therapy, the patient recovered.

Chemotherapy of sHLH led to a temporary improvement for a period sufficient to verify the diagnosis and conducting of successful treatment.

Keywords: hemophagocytic syndrome, leishmaniasis, ferritin, etoposide

For citation: Potapenko V.G., Antonov M.M., Vinogradova N.V. et al. Hemophagocytic syndrome associated with leishmaniasis: case report. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(3):89–97. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-89-97

Введение

Гемофагоцитарный синдром (ГФС) — реакция избыточного воспаления, которая сопровождается лихорадкой, цитопенией, увеличением размеров печени и селезенки, тяжелым тканевым повреждением. Первичный ГФС — генетическое аутосомно-рецессивное заболевание, обычно проявляющееся у детей первых лет жизни [1]. Основные препараты для лечения детей с первичным ГФС — этопозид, циклоспорин А и дексаметазон. При первичном ГФС, а также при резистентном течении вторичного ГФС (ВГФС) показана аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Без лечения большинство пациентов погибают от полиорганной недостаточности [1].

Вторичный ГФС может развиваться в любом возрасте и иметь разные причины. Наиболее частыми триггерами ВГФС бывают злокачественные опухоли, ревматические (болезнь Стилла и др.), инфекционные и паразитарные заболевания (инфекция вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), лейшманиоз и др.) [2, 3]. Приблизительно у 20 % больных причина ВГФС остается невыясненной [4].

Ликвидация триггера обычно приводит к разрешению ВГФС. Если же причина неясна и проявления синдрома усиливаются, необходима патогенетическая терапия. Лечение взрослых больных с ВГФС к настоящему времени не разработано, поэтому, как правило, используют протоколы, применяемые в педиатрической практике, уменьшая дозу этопозиды [5].

Для диагностики ВГФС ранее экстраполировали критерии протокола HLH-2004 [6]. Предложенный позже индекс H-Score значительно функциональнее, поскольку был разработан специально для ВГФС и учитывает больше параметров [7].

Критерии HLH-2004. Критериями диагноза первичного ГФС по протоколу HLH-2004 являются обнаружение мутаций генов, ассоциированных с ГФС, и/или выявление 5 признаков из 8 [6]:

- 1) лихорадка;
- 2) спленомегалия;
- 3) би- или панцитопения:
 - концентрация гемоглобина <90 г/л (<100 г/л у детей в возрасте <4 нед),
 - количество тромбоцитов <100 × 10⁹/л,
 - количество нейтрофилов <1 × 10⁹/л;
- 4) гипертриглицеридемия (≥3,0 ммоль/л или ≥265 мг/дл) и/или гипофибриногенемия (≤1,5 г/л);
- 5) морфологическая картина гемофагоцитоза в биоптатах костного мозга, селезенки или лимфатических узлов, без признаков злокачественной опухоли;
- 6) низкая или отсутствующая активность натуральных киллеров;
- 7) концентрация ферритина сыворотки ≥500 нг/мл;
- 8) повышение сывороточной концентрации растворимой молекулы CD25 ≥2400 Ед/мл.

Критерии диагноза ВГФС H-Score представлены в табл. 1 [7].

Таблица 1. Критерии диагноза вторичного гемофагоцитарного синдрома (H-Score)**Table 1.** Diagnostic criteria for secondary hemophagocytic syndrome (H-Score)

Параметр Parameter	Балл Score
Известная иммуносупрессия*: Known immunosuppression*:	
нет no	0
есть yes	18
Температура тела, °С: Body temperature, °C:	
<38,4	0
38,4–39,4	33
>39,4	49
Органомегалия: Organomegaly:	
нет no	0
гепато- или спленомегалия hepato- or splenomegaly	23
гепато- и спленомегалия hepato- and splenomegaly	38
Количество угнетенных ростков кроветворения**: Number of suppressed hematopoietic lines**:	
1	0
2	24
3	34
Концентрация ферритина сыворотки, нг/мл: Serum ferritin concentration, ng/mL:	
<2000	0
2000–6000	35
>6000	50

Лейшманиозы – облигатные трансмиссивные заболевания преимущественно зоонозной природы, возбудители которых – простейшие рода *Leishmania*. В странах Старого Света существует 2 группы лейшманиозов: висцеральные и кожные. Среди висцеральных выделяют индийский (кала-азар) – антропоноз (возбудитель *Leishmania donovani*), который распространен в Индии, Бангладеш и Непале, и средиземноморско-среднеазиатский (детский) – зооноз (возбудитель *Leishmania infantum*), который распространен на обширной территории Азии, Африки и Европы (в том числе в Испании), от Атлантического океана до Пакистана и от Южной Европы и Казахстана до Чада. Их переносчиками служат двукрылые насекомые – москиты рода *Phlebotomus*. Все виды лейшманий морфологически сходны.

Инкубационный период лейшманиоза составляет от 1 мес до года [8]. В организме человека лейшмании размножаются в клетках системы мононуклеарных фагоцитов, где происходят ингибирование рецепторов программируемой клеточной гибели [9], индукция антиапоптотических белков [10], торможение секреции провоспалительных цитокинов [11, 12], торможение формирования и созревания фагосом [13], а также

Концентрация триглицеридов сыворотки, ммоль/л: Serum triglyceride concentration, mmol/L:	
<1,5	0
1,5–4,0	44
>4,0	64
Концентрация фибриногена плазмы, г/л: Plasma fibrinogen concentration, g/L:	
>2,5	0
≤2,5	30
Активность аспартатаминотрансферазы сыворотки, МЕ/л: Serum aspartate aminotransferase activity, IU/L:	
<30	0
≥30	19
Гемофагоцитоз в аспирате костного мозга: Hemophagocytosis in bone marrow:	
нет no	0
есть yes	35

*Инфекция вирусом иммунодефицита человека или длительная иммуносупрессивная терапия (лечение глюкокортикостероидами, циклоспорином А, азатиоприном).

**Концентрация гемоглобина <92 г/л и/или количество лейкоцитов $\leq 5 \times 10^9$ /л и/или тромбоцитов $\leq 110 \times 10^9$ /л.

Примечание. Калькулятор для расчета вероятности вторичного гемофагоцитарного синдрома доступен по ссылке <http://saintantoine.aphp.fr/Score/>.

*Human immunodeficiency virus infection or long-term immunosuppressive therapy (treatment with glucocorticosteroids, cyclosporine A, azathioprine). **Hemoglobin level <92 g/L and/or WBC count $\leq 5 \times 10^9$ /L and/or platelet count $\leq 110 \times 10^9$ /L.

Note. A calculator for probability of secondary hemophagocytic syndrome is available at <http://saintantoine.aphp.fr/Score/>.

блокирование антигенпрезентирующей функции [9, 14, 15]. Это приводит к размножению паразитов, пролиферации клеток системы мононуклеарных фагоцитов, развитию дистрофических и некротических процессов и увеличению размеров внутренних органов [9]. В наибольшей степени поражаются пульпа селезенки, костный мозг и печень, из-за чего подавляется гемопоэз, прогрессирует панцитопения, снижается выработка протромбина, развивается кровоточивость. Важный признак средиземноморско-среднеазиатского лейшманиоза – вовлечение лимфатических узлов, когда возникают боли в животе и кашель. Часто бывают вторичные бактериальные пневмонии. Лейшманиоз значительно тяжелее протекает у детей. У взрослых заболевание, как правило, имеет доброкачественный характер [8, 16].

Лейшманиоз диагностируют микроскопически, серологически и с помощью молекулярно-генетических методов. Высокой специфичностью и чувствительностью обладают методы выявления ДНК, а также обнаружения лейшманий при микроскопии в пунктатах селезенки и костного мозга [17, 18]. При висцеральном лейшманиозе можно выявить паразитов в макрофагах при микроскопии мазка крови, однако это требует

квалификации морфолога, специализированной лаборатории и многократных заборов крови [19, 20]. Частота морфологического выявления паразитарного поражения костного мозга при средиземноморско-среднеазиатском висцеральном лейшманиозе меньше, чем при кала-азар [17, 21].

Для лечения висцерального лейшманиоза используют препараты пятиявалентной сурьмы и амфотерицин В. Недомогание и лихорадка могут сохраняться до 5 дней после начала этиотропной терапии [22].

Частота развития ВГФС при висцеральном лейшманиозе может достигать 27,5 %. Эффективное антипротозойное лечение приводит к разрешению ВГФС [23].

Представляем клиническое наблюдение ВГФС как осложнения висцерального лейшманиоза.

Клиническое наблюдение

Пациентка, 30 лет, обратилась за медицинской помощью в начале июля 2014 г., через 1,5 мес после возвращения из Испании (Аликанте). Основной жалобой была гектическая лихорадка (повышение температуры тела до 40 °С 2–3 в сутки) с потребностью в ежедневном приеме жаропонижающих средств.

При обследовании выявлены панцитопения, цитолитический синдром: активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы превышали верхнюю границу нормы в 3 раза, лактатдегидрогеназы – в 2,5 раза. Концентрация гемоглобина 86 г/л, количество лейкоцитов 1,75 тыс/мкл, тромбоцитов 94,0 тыс/мкл. В миелоцитогамме выявлен плазмоцитоз до 22,4 % с нормальным фенотипом плазматических клеток. При скрининге методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаружены части генома ВЭБ.

По данным ультразвукового исследования и компьютерной томографии у пациентки выявлены гепато- и спленомегалия, портальная гипертензия. Размер селезенки 21,0 × 7,6 × 7,9 см, косой вертикальный размер правой доли печени 19,4 см, диаметр воротной вены 1,3 см и селезеночной вены 1,4 см.

Через 3 нед после обращения отмечены спонтанное уменьшение глубины панцитопении, тяжести цитолиза, органоmegалии и разрешение лихорадки.

Через 1 мес после апирексии, в конце августа 2014 г., лихорадка возобновилась. Лабораторных маркеров сальмонеллеза, иерсиниоза, вирусных гепатитов В и С, сифилиса, малярии, цитомегаловирусной инфекции, парвовирусной инфекции В19 и вируса иммунодефицита человека не выявлено. Вновь были зафиксированы увеличение печени и селезенки до прежних размеров, расширение воротной и селезеночной вен. По результатам позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, обнаружены гиперфиксация радиофармацевтического препарата в печени (максимальный стандартизированный уровень захвата (SUV_{max}) 4,72) и селезенке (SUV_{max} 10,43), а также умеренное повышенное накопление в позвонках, костях таза, грудине,

ребрах, бедренных и плечевых костях, лопатках (SUV_{max} до 4,8) без очаговых литических и склеротических изменений (SUV_{max} пула крови в аорте 1,54). По результатам гистологического и повторного цитологического анализов костного мозга выявлены гиперплазия гранулоцитарного ростка, а также единичные фагоцитирующие клетки костного мозга – гистиоциты (до 0,4 % в мазке).

При серологическом анализе обнаружены антитела класса G к капсидным антигенам острой и поздней фазы инфекции ВЭБ (VCAg_p125, VCAp19, VCAp22), однако результат повторных ПЦР-исследований на обнаружение ВЭБ был отрицательный.

В течение 4 нед (с 27.08.2014 по 23.09.2014) пациентке была проведена эмпирическая терапия цефтазидимом, фамцикловиrom, метронидазолом, эртапенемом, флуконазолом; однократно внутривенно введен нормальный человеческий иммуноглобулин (0,6 г/кг). Вместе с противoinфекционным лечением в течение 3 нед пациентка получала терапию дексаметазоном (12 дней по 16 мг/сут, далее 9 дней по 8 мг через день). Лихорадка и цитопения сохранялись. Цитолиз и концентрация C-реактивного белка нарастали (табл. 2).

В лейкоцитарной формуле отмечен сдвиг до миелоцитов. Концентрация билирубина, активности амилазы и щелочной фосфатазы в норме.

На основании критериев HLH-2004 (устойчивая лихорадка, гиперферритинемия, гипофибриногенемия, морфологическая картина гемофагоцитоза в костном мозге, цитопения, спленомегалия) и H-Score (254 из 337 баллов, вероятность ВГФС 99,5 %) был диагностирован ВГФС, предположительно ассоциированный с инфекцией ВЭБ.

В спектр возможных причин ВГФС были включены генетические факторы, паразитозы, а также инфекция ВЭБ. Для исключения позднего дебюта первичного ГФС проанализированы активность натуральных киллеров (норма) и мутационный статус генов-регуляторов цитотоксической функции T- и NK-клеток (UNC13D, STX11, STX11BP, PRF1) – характерных признаков не выявлено.

С учетом недавнего посещения Испании версия лейшманиоза как причины ВГФС была приоритетной. При исследовании одного мазка костного мозга в паразитологической лаборатории лейшмании не обнаружены, однако в заключении специалист отметил, что крайне низкое содержание макрофагов в препарате не позволяет полностью исключить заболевание. Двое других морфологов при повторном анализе костного мозга лейшманий также не обнаружили.

При гистологическом исследовании биоптата печени выявлены неспецифические изменения в виде минимального фиброза и скудной лимфомакрофагальной инфильтрации портальных трактов. Также обнаружены пролиферация клеток Купфера, крупные и мелкие очаги клеточной инфильтрации вокруг части центральных вен. В гистиоцитах найдены многочисленные микроорганизмы овальной формы размером 1–2 мкм, в связи с чем заподозрена паразитарная инфекция. При ревизии

Таблица 2. Результаты клинического и биохимического анализов крови в течение 4 нед антибактериальной и гормонотерапии (приведены средние значения)

Table 2. Results of the complete blood counts and biochemical analysis during the 4 weeks of antibacterial and hormonal treatment (mean values presented)

Показатель Parameter	Норма* Norm*	1-я неделя 1 st week	4-я неделя 4 th week
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	120–140	76	71
Тромбоциты, тыс/мкл Platelets, thousand/ μ L	180–320	68	67
Лейкоциты, тыс/мкл Leukocytes, thousand/ μ L	4,0–9,0	1,6	0,73
Нейтрофилы, тыс/мкл Neutrophils, thousand/ μ L	1,80–6,30	0,56	0,14
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	2–15	35	22
Ферритин, нг/мл Ferritin, ng/mL	10–250	211	4280**
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	0–5,0	20,6	104,0
Аспаратаминотрансфераза, МЕ/л Aspartate aminotransferase, IU/L	0–37	56	94
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л Alanine aminotransferase, IU/L	0–41	46	100
Гаммаглутамилтранспептидаза, МЕ/л Gamma-glutamyl transpeptidase, IU/L	5–55	Не выполнялись Not done	122
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л Lactate dehydrogenase, IU/L	250–368		1393
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	<1,84		2,85
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	2,0–4,0		1,4
Концентрация растворимой CD25-молекулы, нг/мл Soluble CD25 molecule concentration, ng/mL	***		146

*Нормальные значения по Н.У. Тиц [24]. **Снижение гликозилированной фракции до 12 %. ***Использована нестандартизованная тест-система, медиана концентрации у здоровых доноров 4 (4–6,25) нг/мл.

*Normal values according to N.S. Tietz [24]. **Reduction of glycosylated fraction up to 12 %. ***A non-standardized test system was used; the median concentration in healthy donors was 4 (4–6.25) ng/mL.

биоптатов печени, в том числе в лаборатории диагностики центра изучения редких заболеваний (Great Ormond Street Hospital, Лондон, Великобритания), диагноз паразитоза не подтвержден. В результате паразитоз, заподозренный на основании морфологического анализа биоптата печени в одной из лабораторий г. Санкт-Петербурга, был поставлен под сомнение, так как в 2 других лабораториях паразитарных объектов не описано. На основании выявленных антител развитие ВГФС было расценено как осложнение инфекции ВЭБ.

Пациентке проведено лечение по программе HLH-2004. В соответствии с протоколом доза дексаметазона с 24.09.2014 была увеличена до 10 мг/м² в сутки и с 27.09.2014 был добавлен циклоспорин А 5 мг/кг/сут

под контролем целевой концентрации 200–400 мг/л. В течение 4 дней достигнут положительный результат в виде уменьшения частоты фебрильной температуры тела до 1 раза в сутки, снижения концентрации сывороточного ферритина (с 5270 до 2975 нг/мл), уменьшения размера селезенки (с 3408 до 1680 мм³), нормализации концентрации фибриногена и количества нейтрофилов.

Через 18 дней после начала лечения циклоспорином А (10.10.2014) терапия была усилена этопозидом 150 мг/м². После первого введения отмечены разрешение лихорадки, улучшение общего самочувствия, дальнейшее уменьшение размера селезенки (с 1680 до 1129 мм³), цитолитического синдрома, снижение концентрации С-реактивного белка и ферритина.

На фоне лечения появились боли в коленных и тазобедренных суставах. По результатам магнитно-резонансной томографии выявлены очаги, типичные для аваскулярных некрозов костной ткани. С учетом длительности терапии дексаметазоном (49 дней), вероятнее всего, поражение костей было индуцировано глюкокортикостероидом. В течение 3 дней после отмены дексаметазона боль разрешилась.

После 5-го введения этопозида вопреки положительной лабораторной динамике лихорадка возобновилась. В гемограмме отмечался агранулоцитоз, вероятно, вызванный этопозидом. В течение 14 дней (с 27.10.2014 по 10.11.2014) пациентке проводилась эмпирическая терапия цефоперазона сульбактамом, амикацином, дорипенемом, микафунгином, линезолидом, амфотерицином В, который вводили 7 дней по 50 мг. Несмотря на лечение, лихорадка сохранялась, кроме того, было отмечено значительное увеличение размера селезенки (с 1414 до 4213,5 мм³). В связи с неэффективностью антиинфекционной и иммуносупрессивной терапии через 16 нед от начала заболевания (13.11.2014) пациентке была выполнена спленэктомия.

По данным цитологического и гистологического анализов гистобиоптата селезенки выявлены массивные очаги экстрамедуллярного кроветворения и выраженный гемофагоцитоз. В микропрепаратах обнаружены амстиготы лейшманий (рис. 1). Позже лейшманиоз был подтвержден методом ПЦР. С учетом анамнеза и клинических проявлений заболевания можно было с большой достоверностью заключить, что возбудителем были *L. infantum*.

Постоперационный период осложнился развитием пневмонии. После начала терапии имипенемом были достигнуты стойкая апирексия и разрешение инфильтративных изменений в легких.

Динамика изменений функциональных проб печени, концентрации ферритина, С-реактивного белка, гемоглобина, количества тромбоцитов и лейкоцитов,

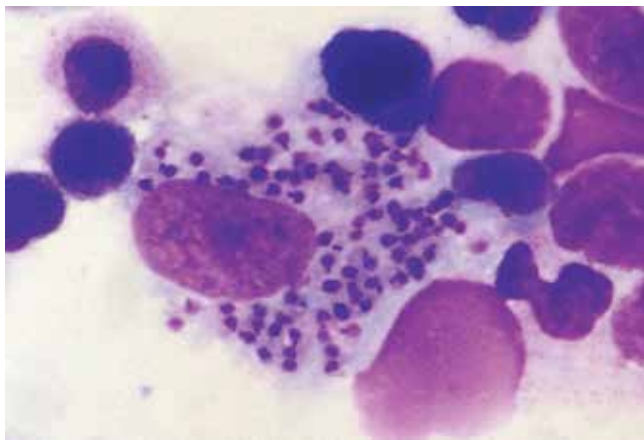


Рис. 1. Микропрепарат. Селезенка. Висцеральный лейшманиоз. Внутриклеточное расположение лейшманий в макрофаге ($\times 1000$; фотография предоставлена профессором Ю.А. Криволаповым)
Fig. 1. Spleen. Visceral leishmaniasis. Intracellular localization of the leishmania in the macrophage ($\times 1000$; photo from prof. Yu.A. Krivolapov)

размера селезенки в период цитостатической терапии показана на рис. 2.

После спленэктомии и установления диагноза висцерального лейшманиоза пациентке была продолжена терапия амфотерицином В со сменой формы на липидную до достижения суммарной дозы 40 мг/кг. По данным повторного цитологического анализа костного мозга, выполненного через 2 мес после спленэктомии и 1 мес после окончания курса этиотропной терапии, лейшманий не обнаружено, выявлено 1,6 % макрофагов без признаков фагоцитоза. Лечение завершено. Пациентка полностью вернулась к повседневной жизни. За последующие 8 лет ВГФС и лейшманиоз не рецидивировали.

Обсуждение

Своевременная диагностика и проведение терапии – главные факторы прогноза больных с ВГФС.

Представленное наблюдение демонстрирует, что цитостатическая терапия позволяет ненадолго стабилизировать состояние больного в ситуациях, когда на поиск триггера требуется время.

Вывод о клинически значимой инфекции ВЭБ был сделан на основании выявленных ДНК вируса и антител острой фазы к капсидным антигенам (VCAgp125). У перечисленных анализов есть ряд недостатков: низкая специфичность и отсутствие стандартизации [25, 26]. Так, S. Karadağ Geçgel и соавт. провели исследование крови на наличие копий ВЭБ у 50 здоровых лиц. По результатам качественного ПЦР-теста у 10 (20 %) человек обнаружили вiremию [26]. Результатам тестов на инфекцию ВЭБ у представленной пациентки было придано завышенное значение, поскольку других причин развития ВГФС своевременно выявить не удалось.

Диагностика лейшманиоза часто затруднена вследствие низкой настороженности врачей и особенностей лабораторного определения паразитов. Кроме этого, лейшманиоз, вызванный *L. infantum*, отличается от *L. donovani* низким содержанием в костном мозге макрофагов и фагоцитированных ими лейшманий [17, 21, 27]. По-видимому, в представленном наблюдении эта особенность и была причиной 3 отрицательных результатов анализа костного мозга. По данным I. Stuz и соавт., описавших группу из 25 детей, больных висцеральным лейшманиозом, частота выявления лейшманий в костном мозге составила лишь 67 %; чувствительность серологических тестов была выше – до 96 %, а ПЦР-теста – до 100 % [17]. В период диагностического поиска причины развития ВГФС у представленной пациентки серодиагностика и молекулярно-генетические тесты для идентификации лейшманиоза были недоступны.

В лечении ВГФС, кроме ассоциированного с коллагенозом, применение глюкокортикостероидов обычно малоэффективно. В представленном наблюдении использование дексаметазона также не привело к улучшению, а лечение циклоспорином А дало лишь

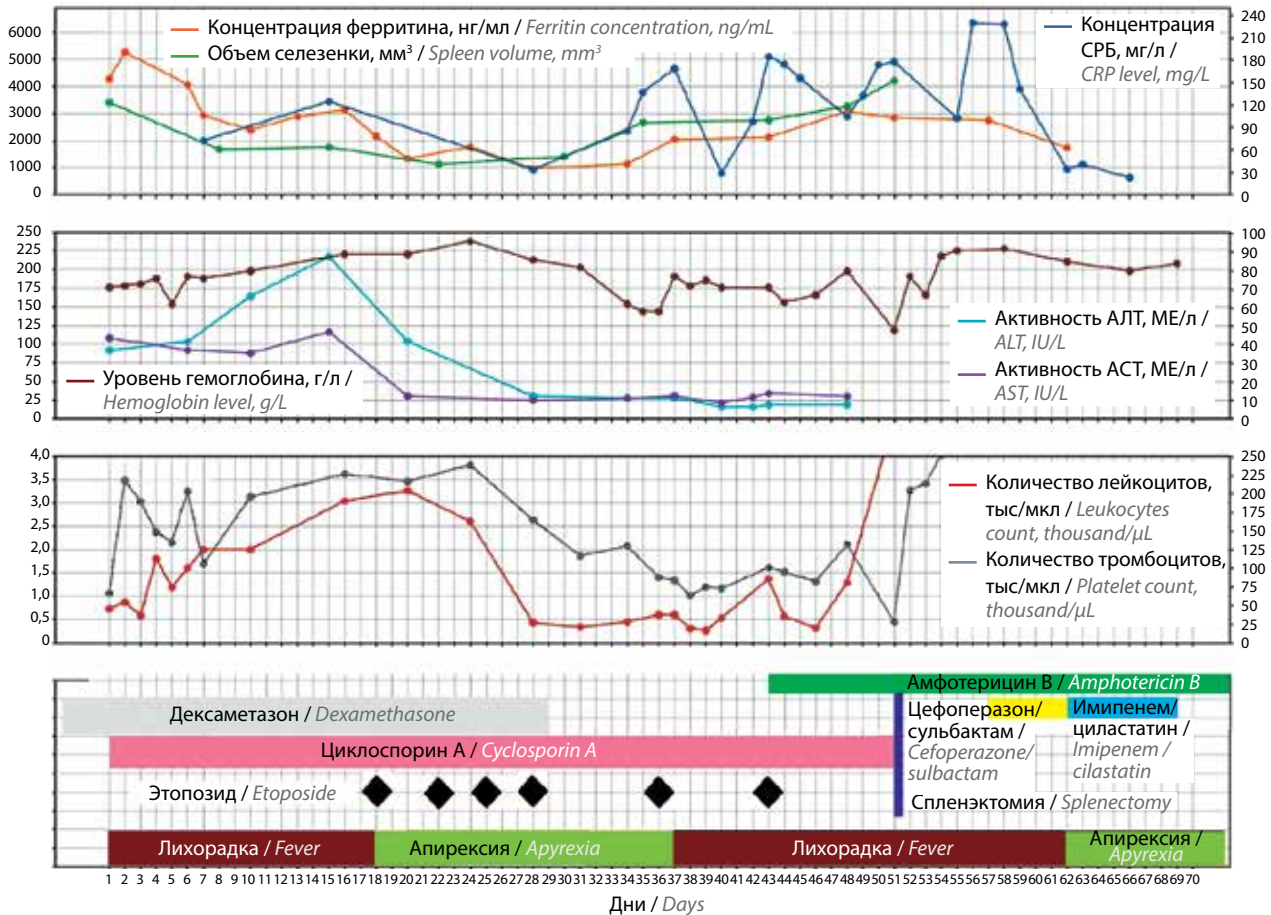


Рис. 2. Динамика изменений функциональных проб печени, размера селезенки, концентрации ферритина, СРБ, гемоглобина, количества тромбоцитов и лейкоцитов в период цитостатической терапии. СРБ – С-реактивный белок; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза

Fig. 2. Changes of the liver function tests, spleen sizes, concentrations of ferritin, CRP, hemoglobin, amounts of the platelets and white blood cells during the chemotherapy. CRP – C-reactive protein; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase

частичный результат. Кратковременный эффект был достигнут только после начала терапии этопозидом, который, по данным многих исследований, наиболее действенен в лечении ВГФС [3, 28, 29]. Так, в исследовании М. Arca и соавт. проанализированы результаты лечения 162 пациентов с ВГФС. Отсутствие этопозидов в терапии оказалось одним из факторов отрицательного прогноза [29]. Этопозид в качестве основного препарата в терапии ассоциированного с ВЭБ ВГФС, а также как препарат 2-й очереди в лечении аутоиммунного и лекарственного ВГФС (после биспецифических антител, ингибиторов контрольных точек и др.) указан в рекомендациях Международного гистиоцитарного общества [5]. В том же руководстве отмечено, что основным препаратом в лечении ВГФС, ассоциированного с лейшманиозом, – липидная форма амфотерицина В [5].

После начала терапии этопозидом наблюдалась временная стабилизация состояния больной. Возобновление лихорадки, возможно, было вызвано отсутствием адекватной антипротозойной терапии. Увеличение концентрации ферритина, вероятнее всего, свидетельствовало и об активизации ВГФС, резис-

тентного к цитостатической терапии. При ВГФС спленэктомия может использоваться в качестве терапии резерва. Так, по данным W. Jing-Shi и соавт., из 19 больных с резистентным к этопозиду ВГФС у 11 (61,1 %) достигнут долгосрочный ответ [30].

Длительная иммуносупрессивная терапия, по-видимому, создала благоприятные условия для быстрого размножения лейшманий и привела к снижению эффекта амфотерицина В. Удаление селезенки уменьшило количество паразитов, что в сочетании с антипротозойной терапией привело к улучшению. Описаны единичные клинические наблюдения действенности спленэктомии как меры отчаяния при резистентном течении висцерального лейшманиоза [31–34].

Заключение

Сложности лабораторной диагностики, нетипичный возраст больной стали основными причинами длительного диагностического поиска висцерального лейшманиоза. Спленэктомия и антипротозойная терапия привели к выздоровлению. Цитостатическая иммуносупрессивная терапия позволила временно купировать проявления ВГФС.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Maschan M.A. Молекулярно-генетическая диагностика и дифференцированная терапия гистиоцитарных пролиферативных заболеваний у детей. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. 62 с. [Maschan M.A. Molecular genetic diagnosis and differential therapy of histiocytic proliferative diseases in children. Dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2011. 62 p. (In Russ.).]
- Костик М.М., Дубко М.Ф., Масалова В.В. и др. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома активации макрофагов у детей с ревматическими заболеваниями. Современная ревматология 2015;9(1):55–9. [Kostik M.M., Dubko M.F., Masalova V.V. et al. Modern approaches to the diagnosis and treatment of the syndrome of macrophage activation in children with rheumatic diseases. Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology 2015;9(1):55–9. (In Russ.).]
- Потапенко В.Г., Климович А.В., Первакова М.Ю. и др. Вторичный гемофагоцитарный синдром у взрослых больных. Анализ 91 наблюдения. Онкогематология 2020;15(4):52–64. [Potapenko V.G., Klimovich A.V., Pervakova M.Yu. et al. Secondary hemophagocytic syndrome in adult patients. Study of 91 patients. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(4):52–64. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-52-64]
- Li J., Wang Q., Zheng W. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical analysis of 103 adult patients. Medicine (Baltimore) 2014;93(2):100–5. DOI: 10.1097/MD.000000000000022
- La Rosée P., Horne A., Hines M. et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Blood 2019;133(23):2465–77. DOI: 10.1182/blood.2018894618
- Henter J.I., Horne A., Aricó M. et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2007;48(2):124–31. DOI: 10.1002/pbc.21039
- Fardet L., Galicier L., Lambotte O. et al. Development and validation of the HScore, a Score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. Arthritis Rheumatol 2014;66(9):2613–20. DOI: 10.1002/art.38690
- Медицинская паразитология и паразитарные болезни. Протозоозы и гельминтозы: учебное пособие. Под ред. А.Б. Ходжаян, С.С. Козлова, М.В. Голубевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 446 с. [Medical parasitology and parasitic diseases. Protozooses and helminthiases: a textbook. Eds.: A.B. Khodzhayan, S.S. Kozlov, M.V. Golubeva. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 446 p. (In Russ.).]
- Roy S., Gupta P., Palit S. et al. The role of PD-1 in regulation of macrophage apoptosis and its subversion by *Leishmania donovani*. Clin Transl Immunology 2017;6(5):e137. DOI: 10.1038/cti.2017.12
- Gupta P., Srivastav S., Saha S. et al. *Leishmania donovani* inhibits macrophage apoptosis and pro-inflammatory response through AKT-mediated regulation of β -catenin and FOXO-1. Cell Death Differ 2016;23(11):1815–26. DOI: 10.1038/cdd.2016.101
- Reiner S.L., Zheng S., Wang Z.E. et al. *Leishmania* promastigotes evade interleukin 12 (IL-12) induction by macrophages and stimulate a broad range of cytokines from CD4⁺ T cells during initiation of infection. J Exp Med 1994;179(2):447–56. DOI: 10.1084/jem.179.2.447
- Carrera L., Gazzinelli R.T., Badolato R. et al. *Leishmania* promastigotes selectively inhibit interleukin 12 induction in bone marrow-derived macrophages from susceptible and resistant mice. J Exp Med 1996;183(2):515–26. DOI: 10.1084/jem.183.2.515
- Scianimanico S., Desrosiers M., Dermine J.F. et al. Impaired recruitment of the small GTPase rab7 correlates with the inhibition of phagosome maturation by *Leishmania donovani* promastigotes. Cell Microbiol 1999;1(1):19–32. DOI: 10.1046/j.1462-5822.1999.00002.x
- Courret N., Prina E., Mougneau E. et al. Presentation of the *Leishmania* antigen LACK by infected macrophages is dependent upon the virulence of the phagocytosed parasites. Eur J Immunol 1999;29(3):762–73. DOI: 10.1002/(SICI)1521-4141(199903)29
- Chakraborty D., Banerjee S., Sen A. et al. *Leishmania donovani* affects antigen presentation of macrophage by disrupting lipid rafts. J Immunol 2005;175(5):3214–24. DOI: 10.4049/jimmunol.175.5.3214
- Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): руководство для врачей. Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. СПб.: Фолиант, 2016. 640 с. [Human parasitic diseases (protozooses and helminthiases): physicians guide. Eds.: V.P. Sergiev, Yu.V. Lobzin, S.S. Kozlov. Saint-Petersburg: Foliant, 2016. 640 p. (In Russ.).]
- Cruz I., Chicharro C., Nieto J. et al. Comparison of new diagnostic tools for management of pediatric mediterranean visceral leishmaniasis. J Clin Microbiol 2006;44(7):2343–7. DOI: 10.1128/JCM.02297-05
- Тропические болезни: учебник. Под ред. Е.П. Шуваловой. СПб., 2004. 703 с. [Tropical diseases: a textbook. Ed.: E.P. Shuvalova. Saint-Petersburg, 2004. 703 p. (In Russ.).]
- Salam M.A., Khan M.G., Bhaskar K.R. et al. Peripheral blood buffy coat smear: a promising tool for diagnosis of visceral leishmaniasis. J Clin Microbiol 2012;50(3):837–40. DOI: 10.1128/JCM.05067-11
- Sharma M.C., Gupta A.K., Das V.N. et al. *Leishmania donovani* in blood smears of asymptomatic persons. Acta Trop 2000;76(2):195–6. DOI: 10.1016/S0001-706X(00)00068-1
- Бехтерева М.К., Козлов С.С., Комарова А.М. и др. Висцеральный лейшманиоз у ребенка: сложности диагностики и лечения. Инфектология 2019;1(3):118–25. [Bekhtereva M.K., Kozlov S.S., Komarova A.M. et al. Visceral leishmaniasis in a child: difficulties in diagnosis and treatment. Infektologiya = Journal of Infectology 2019;1(3):118–25. (In Russ.).]
- Farrar J., Hotez P.J., Junghans T. et al. Manson's tropical diseases. Elsevier, 2013. 23 p.
- Daher E.F., Lima L.L., Vieira A.P. et al. Hemophagocytic syndrome in children with visceral leishmaniasis. Pediatr Infect Dis J 2015;34(12):1311–4. DOI: 10.1097/INF.0000000000000916
- Клиническая оценка лабораторных тестов. Под ред. Н.У. Титс. М., 1986. 480 с. [Clinical evaluation of laboratory tests. Ed.: N.U. Tits. Moscow, 1986. 480 p. (In Russ.).]
- Altuglu I., Bozkurt H., Samlioglu P., Zeytinoglu A. Evaluation of three different assays for the assessment of Epstein–Barr Virus immunological status. New Microbiol 2007;30(4):393–8.
- Karadağ Geçgel S., Ersoy A., Sevinir B.B. et al. Epstein–Barr virus enfeksiyonlarının tanısında PCR sonuçlarının değerlendirilmesi [Evaluation of PCR results in the diagnosis of Epstein–Barr virus infections]. Mikrobiyol Bul 2012;46(4):594–606.
- Idris M., Farid J., Gul N. Morphology of bone marrow in visceral leishmaniasis. J Ayub Med Coll Abbottabad 2018;30(3):342–4.
- Brito-Zerón P., Kostov B., Moral-Moral P. et al. Prognostic factors of death in 151 adults with hemophagocytic syndrome: etiopathogenically driven analysis. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcome 2018;2(3):267–76. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2018.06.006
- Arca M., Fardet L., Galicier L. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide. Br J Haematol 2015;168(1):63–8. DOI: 10.1111/bjh.13102
- Jing-Shi W., Yi-Ni W., Lin W., Zhao W. Splenectomy as a treatment for adults with relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis of unknown cause. Ann Hematol 2015;94(5):753–60. DOI: 10.1007/s00277-014-2276-9

31. Lyngdoh E., Jain S.C., Barua P. Splenectomy in treatment of drug-resistant Kala-azar. *J Ind Med Assoc* 1971;57:458–61. DOI: 10.1017/S0031182006002058
32. Troya J., Casquero A., Muñiz G. et al. The role of splenectomy in HIV-infected patients with relapsing visceral leishmaniasis. *Parasitology* 2007; 134(Pt 5):621–4. DOI: 10.1017/S0031182006002058
33. Dutra R.A., Dutra L.F., Reis M. de O., Lambert R.C. Splenectomy in a patient with treatment-resistant visceral leishmaniasis: a case report. *Rev Soc Bras Med Trop* 2012;45(1):130–1. DOI: 10.1590/s0037-86822012000100027
34. Reinaldo L.G.C., Araújo Júnior R.J.C., Diniz T.M. et al. Recurrent kala-azar: report of two cured cases after total splenectomy. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2020; 62:e31. DOI: 10.1590/s1678-9946202062031

Вклад авторов

В.Г. Потапенко: разработка концепции и дизайна работы, сбор и обработка данных, подготовка рукописи; М.М. Антонов, Н.В. Виноградова, Е.В. Догужиева, В.Е. Карев, Е.С. Карамурзин, Г.В. Каченя, А.В. Климович, С.С. Козлов, Ю.А. Криволапов, С.В. Лапин, М.Ю. Первакова, Н.А. Потихонова: сбор и обработка данных, подготовка рукописи; И.П. Федуняк, Н.В. Медведева: сбор и обработка данных, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

V.G. Potapenko: concept and design development, data collection and analysis, article writing; M.M. Antonov, N.V. Vinogradova, E.V. Doguzhieva, V.E. Karev, E.S. Karamurzin, G.V. Kachenya, A.V. Klimovich, S.S. Kozlov, Yu.A. Krivolapov, S.V. Lapin, M.Yu. Pervakova, N.A. Potikhonova: data collection and analysis, article writing; I.P. Fedunyak, N.V. Medvedeva: data collection and analysis, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Г. Потапенко / V.G. Potapenko: <https://orcid.org/0000-0003-2985-0503>
 В.Е. Карев / V.E. Karev: <https://orcid.org/0000-0002-7972-1286>
 А.В. Климович / A.V. Klimovich: <https://orcid.org/0000-0002-9890-0108>
 С.С. Козлов / S.S. Kozlov: <https://orcid.org/0000-0003-0632-7306>
 Ю.А. Криволапов / Yu.A. Krivolapov: <https://orcid.org/0000-0002-9872-0326>
 С.В. Лапин / S.V. Lapin: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>
 М.Ю. Первакова / M.Yu. Pervakova: <https://orcid.org/0000-0001-9630-257X>
 Н.В. Медведева / N.V. Medvedeva: <https://orcid.org/0000-0002-4350-4204>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.